



REC'D 20 OCT 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 JUL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

16 JULIL 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0200977

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

16 JULIL 2002

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

BIE006405 /AMR

(facultatif)

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

RINUY, SANTARELLI
14, avenue de la Grande Armée
75017 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☒ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET
DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Etablissement public à caractère scientifique et technologique

101, Rue de Tolbiac, 75654 PARIS Cedex 13, France

Adresse

Rue

Code postal et ville

Pays

FRANCE
FRANÇAISE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

16 JUIL 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0200977

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 200301

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

BIE006405 /AMR

6 MANDATAIRE

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

RINUY, SANTARELLI

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

14 Avenue de la Grande Armée

Code postal et ville

75017 PARIS

N° de téléphone (facultatif)

01 40 55 43 43

N° de télécopie (facultatif)

01 42 67 56 29

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui

☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour celle invention ou indiquer sa référence) :

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

Bruno QUANTIN N°92.1206
RINUY, SANTARELLI

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

L. MARIELLO

La présente invention a pour objet des composés nouveaux, des procédés pour la préparation de ces composés, des formulations pharmaceutiques comprenant ces composés, et l'utilisation de ces composés en thérapeutique. La présente invention concerne en particulier des composés qui sont utiles dans le traitement et la prévention de l'hypertension artérielle primaire et secondaire, d'un ictus, de l'ischémie myocardique, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale, de l'infarctus du myocarde, d'une maladie vasculaire périphérique, de la protéinurie diabétique, du syndrome X et du glaucome.

L'hypertension artérielle est une affection dont les causes restent généralement inconnues. Des facteurs extrinsèques qui peuvent participer comprennent l'obésité, un mode de vie sédentaire, l'absorption excessive d'alcool ou de sel et le stress. Des facteurs intrinsèques suggérés en tant que facteurs jouant un rôle comprennent la rétention de fluide, l'activité du système nerveux sympathique et la constriction des vaisseaux sanguins. L'hypertension artérielle peut contribuer directement ou indirectement à des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

Le traitement de l'hypertension artérielle comprend l'utilisation d'agents diurétiques, d'agents de blocage adrénergique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs d'angiotensine, d'antagonistes du calcium et de vasodilatateurs directs. Il est souhaitable d'identifier des composés supplémentaires pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Les présents inventeurs ont identifié des composés nouveaux qui sont efficaces dans la réduction de l'hypertension artérielle et qui, ainsi, sont utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies auxquelles elle contribue indirectement et directement.

En conséquence, la présente invention comprend les composés suivants :

bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium) ;

5 bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle).

Dans un autre aspect, la présente invention décrit une méthode pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement et
10 directement apparentées, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de la présente invention. Dans un autre aspect, la présente invention propose des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de la présente
15 invention, de préférence en association avec un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un ou plusieurs composés de la présente invention à des fins d'utilisation en thérapeutique, et en particulier
20 en médecine humaine.

Dans un autre aspect, la présente invention propose l'utilisation d'un ou plusieurs composés de la présente invention pour la production d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de
25 maladies indirectement et directement apparentées.

Dans un autre aspect, la présente invention propose une méthode de traitement d'un patient souffrant d'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement apparentées, comprenant l'administration d'une
30 quantité thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs composés de la présente invention.

La figure 1 démontre l'effet du composé de l'Exemple 1 sur la pression sanguine chez des rats hypertensifs.

La présente invention propose des méthodes pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies auxquelles l'hypertension artérielle contribue directement ou indirectement. Ces maladies comprennent des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein. En particulier, les maladies comprennent l'hypertension artérielle primaire et secondaire, un ictus, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, la protéinurie diabétique, le syndrome X et le glaucome.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "composé de la présente invention" désigne un composé décrit ci-dessus ou un de ses sels ou produit de solvation pharmaceutiquement acceptable.

L'homme de l'art reconnaîtra que des stéréocentres existent dans les composés de la présente invention. En conséquence, la présente invention comprend tous les stéréo-isomères et isomères géométriques possibles des composés de formule (I) et comprend non seulement des composés racémiques mais également les isomères optiquement actifs. Lorsqu'un composé de formule (I) est désiré sous forme d'un énantiomère unique, il peut être obtenu par résolution du produit final ou par synthèse stéréospécifique à partir de la matière de départ isomériquement pure ou bien de n'importe quel intermédiaire convenable. La résolution du produit final, d'un intermédiaire ou d'une matière de départ peut être effectuée par n'importe quel procédé convenable connu dans ce domaine. Voir, par exemple, Stereochemistry of Carbon Compounds par E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) et Tables of Resolving Agents par S. H. Wilen. En outre, dans les cas où des formes tautomères des composés de formule (I) sont

possibles, la présente invention est destinée à comprendre toutes les formes tautomères des composés.

Le spécialiste de la chimie organique notera que de nombreux composés organiques peuvent former des complexes avec des solvants dans lesquels ils ont été amenés à réagir ou à partir desquels ils sont précipités ou cristallisés. Ces complexes sont connus sous le nom de "produits de solvation". Par exemple, un complexe avec l'eau est connu sous le nom de "hydrate". Les produits de solvation du composé de formule (I) entrent dans le cadre de la présente invention.

Le spécialiste de la chimie organique notera également que de nombreux composés organiques peuvent exister sous plus d'une forme cristalline. Par exemple, la forme cristalline peut varier d'un produit de solvation à l'autre. Ainsi, toutes les formes cristallines des composés de la présente invention ou de leurs produits de solvation pharmaceutiquement acceptables sont incluses dans le cadre de la présente invention.

L'homme de l'art notera également que les composés de la présente invention peuvent être également utilisés sous forme d'un de leur sel ou produit de solvation pharmaceutiquement acceptable. Les sels physiologiquement acceptables des composés de la présente invention comprennent des sels classiques formés à partir d'acides ou de bases inorganiques ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que des sels d'ammonium quaternaire. Des exemples plus spécifiques de sels d'acides convenables comprennent les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, perchlorique, fumarique, acétique, propionique, succinique, glycolique, formique, lactique, maléique, tartrique, citrique, palmoïque, malonique, hydroxymaléique, phénylacétique, glutamique, benzoïque, salicylique, fumarique, toluènesulfonique, méthanesulfonique,

naphtalène-2-sulfonique, benzènesulfonique, hydroxy-naphtoïque, iodhydrique, malique, stéroïque, tannique, etc. D'autres acides tels que l'acide oxalique, bien que n'étant pas en eux-mêmes pharmaceutiquement acceptables, peuvent
5 être utiles dans la préparation de sels utiles comme intermédiaires dans l'obtention des composés de la présente invention et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Des exemples plus spécifiques de sels basiques convenables comprennent les sels de sodium, de lithium, de potassium,
10 de magnésium, d'aluminium, de calcium, de zinc, de N,N'-dibenzyléthylène-diamine, de chloroprocaine, de choline, de diéthanolamine, d'éthylènediamine, de N-méthylglucamine et de procaine. Des références ci-après à un composé conforme à la présente invention concernent à la fois les composés
15 de formule (I) et leurs sels et produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de la présente invention et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont administrés convenablement sous forme de compositions pharmaceutiques.
20 Ces compositions peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation de manière classique en mélange avec un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables. Le ou les supports doivent être "acceptables" en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres
25 ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le sujet les recevant.

Bien qu'il soit possible d'administrer thérapeutiquement les composés de la présente invention sous forme de la substance chimique brute, il est
30 préférable de présenter l'ingrédient actif sous forme d'une formulation pharmaceutique.

En conséquence, la présente invention propose en outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé de la présente invention ou un de ses sels ou produit de
35 solvatation pharmaceutiquement acceptable en association avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement

acceptables et, facultativement, d'autres ingrédients thérapeutiques et/ou prophylactiques.

Les formulations comprennent celles convenables pour l'administration orale, parentérale (y compris sous-cutanée, par exemple par injection ou au moyen d'un comprimé à dépôt, intradermique, intrathécal, intramusculaire, par exemple par dépôt, et intraveineuse), rectale et topique (y compris dermique, buccale et sublinguale) ou sous une forme convenable pour l'administration par inhalation ou insufflation, bien que la voie convenant le mieux puisse dépendre, par exemple, de l'état et de l'affection du receveur. Les formulations peuvent être présentées convenablement sous une forme posologique unitaire et peuvent être préparées par n'importe lequel des procédés bien connus dans le domaine de la pharmacie. Tous les procédés comprennent l'étape consistant à mettre en association les composés ("ingrédients actifs") avec le support qui comprend un ou plusieurs ingrédients accessoires. En général, les formulations sont préparées en mettant uniformément et intimement en association l'ingrédient actif avec des véhicules liquides ou des supports solides finement divisés ou bien avec ces deux types de supports et ensuite, si nécessaire, en façonnant le produit en la formulation désirée.

Les formulations convenables pour l'administration orale peuvent être présentées sous forme d'unités discrètes telles que des capsules, cachets ou comprimés (par exemple des comprimés à mâcher, en particulier pour une administration pédiatrique), chacun contenant une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; sous forme d'une poudre ou de granules ; sous forme d'une solution ou d'une suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non aqueux ; ou sous forme d'une émulsion liquide huile-dans-eau ou d'une émulsion liquide eau-dans-

huile. L'ingrédient actif peut également être présenté sous forme d'un bol, d'un électuaire ou d'une pâte.

Un comprimé peut être préparé par compression ou moulage, facultativement avec un ou plusieurs ingrédients
5 accessoires. Des comprimés produits par compression peuvent être préparés en comprimant dans une machine convenable l'ingrédient actif sous une forme à écoulement libre telle qu'une poudre ou des granules, facultativement en mélange
10 avec d'autres excipients classiques tels que des liants (par exemple un sirop, la gomme arabique, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxyméthylcellulose), des charges (par exemple le lactose, le saccharose, la
15 cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol), des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylèneglycol ou la silice), des agents de délitement (par exemple la fécule de pomme de terre ou le glycolate
20 d'amidon sodique) ou des agents mouillants tels que le laurylsulfate de sodium. Des comprimés moulés peuvent être préparés en moulant dans une machine convenable un mélange du composé pulvérisé humidifié avec un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent être facultativement enrobés ou entaillés et peuvent être formulés de manière à
25 provoquer la libération lente ou contrôlée de l'ingrédient actif qui s'y trouve. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus dans ce domaine.

En variante, les composés de la présente invention peuvent être incorporés à des préparations
30 liquides orales telles que des suspensions, solutions ou émulsions aqueuses ou huileuses, des sirops ou élixirs, par exemple. En outre, des formulations contenant ces composés peuvent être présentées à l'état de produits secs destinés à une reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule
35 convenable avant utilisation. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des

agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le glucose/sirop de sucre, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des
5 matières grasses comestibles hydrogénées ; des agents émulsionnants tels que la lécithine, le mono-oléate de sorbitanne ou la gomme arabique ; des véhicules non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles) tels que
10 l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propylèneglycol ou l'alcool éthylique ; et des conservateurs tels que le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique. Ces préparations peuvent également être formulées à l'état de suppositoires, contenant par exemple des excipients classiques pour
15 suppositoires tels que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les formulations pour l'administration parentérale comprennent des solutions injectables stériles aqueuses et non aqueuses qui peuvent contenir des
20 antioxydants, des tampons, des agents bactériostatiques et des solutés qui rendent la formulation isotonique avec le sang du receveur choisi ; et des suspensions aqueuses et non aqueuses stériles qui peuvent comprendre des agents de mise en suspension et des agents épaississants. Les
25 formulations peuvent être présentées dans des récipients à dose unique ou doses multiples, par exemple des ampoules et flacons clos hermétiquement, et peuvent être stockées à l'état séché par congélation (lyophilisé) nécessitant seulement l'addition d'un véhicule liquide stérile, par
30 exemple de l'eau pour préparations injectables, immédiatement avant utilisation. Des solutions et suspensions injectables extemporanées peuvent être préparées à partir de poudres, granules et comprimés stériles du type décrit précédemment.

35 Les formulations pour l'administration rectale peuvent être présentées à l'état de suppositoires avec les

supports usuels tels que le beurre de cacao, une graisse dure ou le polyéthylèneglycol.

Les formulations pour l'administration topique dans la cavité buccale, par exemple pour l'administration
5 buccale ou sublinguale, comprennent des tablettes comprenant l'ingrédient actif dans un excipient aromatisé tel que la saccharose et la gomme arabique ou la gomme adragante, et des pastilles comprenant l'ingrédient actif dans un excipient tel que la gélatine et le glycérol ou le
10 saccharose et la gomme arabique.

Pour l'administration topique à l'épiderme, les composés peuvent être formulés à l'état de crèmes, de gels, de pommades ou de lotions ou sous forme d'un timbre transdermique.

15 Les composés peuvent également être formulés à l'état de préparations pour dépôt. Ces formulations à longue durée d'action peuvent être administrées par implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou bien par injection intramusculaire.
20 Ainsi, par exemple, les composés peuvent être formulés avec des matières polymères ou hydrophobes convenables (par exemple sous forme d'une émulsion dans une huile acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés très faiblement solubles, par exemple sous
25 forme d'un sel très faiblement soluble.

Pour l'administration intranasale, les composés de la présente invention peuvent être utilisés, par exemple, sous forme d'un liquide d'atomisation, d'une poudre ou de gouttes.

30 Pour l'administration par inhalation, les composés conformes à la présente invention sont délivrés convenablement sous forme d'un aérosol émis par pulvérisation par un récipient sous pression ou un nébuliseur, au moyen d'un agent propulseur convenable, par
35 exemple le 1,1,1,2-trifluoréthane (HFA 134A) et le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227), le dioxyde de

carbone ou un autre gaz convenable. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose exacte peut être déterminée en installant une valve destinée à délivrer une quantité mesurée. Les capsules et cartouches constituées, par exemple, de gélatine, destinées à être utilisées dans un inhalateur ou insufflateur peuvent être formulées de manière à contenir un mélange de poudres constitué d'un composé de la présente invention et d'un excipient en poudre convenable tel que le lactose ou l'amidon.

En plus des ingrédients mentionnés particulièrement ci-dessus, les formulations peuvent comprendre d'autres agents classiques dans ce domaine en rapport avec le type de formulation en question ; par exemple, les formulations convenables pour l'administration orale peuvent comprendre des agents aromatisants.

L'homme de l'art notera qu'une référence dans le présent mémoire à un traitement s'étend à la prophylaxie ainsi qu'au traitement de maladies ou symptômes établis. En outre, on notera que la quantité d'un composé de la présente invention requise pour l'utilisation dans un traitement varie en fonction de la nature de l'affection traitée et de l'âge et de l'état du patient et sera finalement laissée à la discrétion du médecin traitant ou vétérinaire. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement d'un patient humain adulte sont comprises habituellement dans l'intervalle de 0,02 à 5000 mg par jour, de préférence de 1 à 1500 mg par jour. La dose désirée peut être présentée convenablement en une dose unique ou de manière fractionnée en plusieurs doses administrées à des intervalles appropriés, par exemple sous forme de deux, trois, quatre ou plus de quatre doses secondaires par jour. Les formulations conformes à la présente invention peuvent contenir 0,1 à 99 % de l'ingrédient actif, convenablement 30 à 95 % pour les

comprimés et capsules et 3 à 50 % pour les préparations liquides.

Le composé de la présente invention destiné à être utilisé dans la présente invention peut être utilisé en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques, par exemple des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, des agents de blocage du canal calcium, des diurétiques du type thiazide, des antagonistes des récepteurs d'angiotensine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ainsi, la présente invention propose dans un aspect supplémentaire l'utilisation d'une association comprenant un composé de formule (I) et d'un agent thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Lorsque les composés de la présente invention sont utilisés en association avec d'autres agents thérapeutiques, les composés peuvent être administrés successivement ou simultanément par n'importe quelle voie convenable.

Les associations mentionnées ci-dessus peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation sous forme d'une formulation pharmaceutique et, ainsi, des formulations pharmaceutiques comprenant une association répondant à la définition précitée conjointement de manière optimale avec un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable constituent un aspect supplémentaire de la présente invention. Les différents constituants de ces associations peuvent être administrés successivement ou simultanément dans des formulations pharmaceutiques séparées ou combinées.

Lorsqu'ils sont combinés dans la même formulation, on notera que les deux composés doivent être stables et compatibles l'un avec l'autre et les autres constituants de la formulation et peuvent être formulés pour l'administration. Lorsqu'ils sont formulés séparément, ils peuvent être fournis dans n'importe quelle formulation

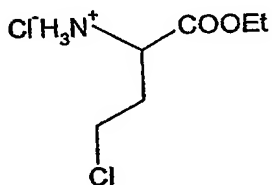
convenable, commodément d'une manière connue pour de tels composés dans ce domaine.

Lorsqu'un composé de la présente invention est utilisé en association avec un second agent thérapeutique
 5 actif contre la même maladie, la dose de chaque composé peut différer de celle administrée lorsque le composé est utilisé seul. Les doses appropriées seront aisément déterminées par l'homme de l'art.

Les composés de la présente invention peuvent
 10 être préparés au moyen des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme constituant une limitation de la présente invention.

Exemple 1 : bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-butane-1-sulfonate de sodium)

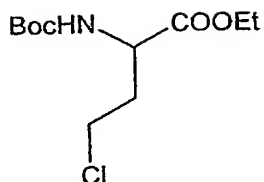
15 Etape 1 : Synthèse du chlorhydrate de 2-amino-4-chloro-1-éthoxycarbonylpropane



20

Une solution de 20 g de L-homosérine dans 50 ml d'éthanol absolu a été refroidie à 0°C et 121 ml
 25 (10 équivalents) de SOCl₂ ont été ajoutés goutte à goutte. Le mélange a été réchauffé à température ambiante et ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été traité avec Et₂O. Le précipité a été filtré et lavé trois fois avec Et₂O.
 30 Substance solide blanche : 31,2 g (92 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH : 7/3/0,5) 0,59.

Etape 2 : Synthèse du 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-chloro-butanoate d'éthyle

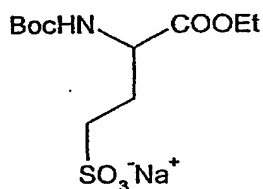


5

Le composé précédent (31,2 g) dissous dans 80 ml de DMF, a été refroidi à -10°C , puis une solution de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (37,1 g) dans 80 ml de DMF et 23,8 ml de Et_3N a été
 10 ajoutée. Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été partagé entre H_2O et Et_2O . La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Substance solide beige : 40,7 g (99 %).
 15 Rf ($\text{EtOAc}/n\text{-Hex}$: 3/1) 0,66.

Etape 3 : Synthèse du 3-tertiobutoxycarbonylamino-3-éthoxy-carbonylpropane-1-sulfonate de sodium

20



25

Le composé précédent (10,8 g) a été dissous dans un mélange de 150 ml de dioxanne/150 ml de H_2O et 6,1 g de NaI et 25,6 g de Na_2SO_3 ont été ajoutés. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 15 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans EtOH (250 ml). Le
 30 précipité a été éliminé et le filtrat a été évaporé sous vide. Une poudre blanche a été obtenue ; 12 g (89 %). Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 8/2) 0,18.

Etape 4 : Synthèse du 3-tertiobutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de sodium

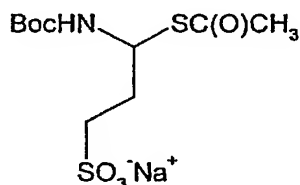


5

L'ester précédent (10 g) a été dissous dans 125 ml de EtOH absolu et 125 ml de THF anhydre, puis 5,1 g de LiCl anhydre et 4,9 g de NaBH₄ ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant 17 heures à température ambiante. De l'acide acétique (60 ml) a été ajouté à 0°C et le mélange a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH dans le rapport 8/2. Substance solide blanche : 7,16 g (82 %). Rf (EtOAc/MeOH : 7 / 3) 0,32.

Etape 5 : Synthèse du 4-acétylsulfanyl-3-tertobutoxy-carbonylaminobutane-1-sulfonate de sodium

20

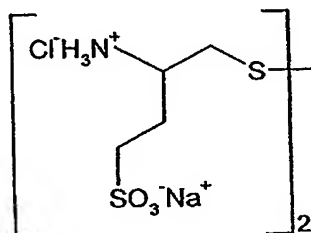


25

Une solution de 13 g de triphénylphosphine dans du THF anhydre (170 ml) a été refroidie à 0°C et 10 ml d'azodicarboxylate de diisopropyle ont été ajoutés. La solution a été agitée pendant 45 minutes à la même température. Une solution de l'alcool précédent (7 g) dans du THF (125 ml) + du DMF (40 ml) a été ajoutée et a été suivie, 15 minutes plus tard, par 4 ml de CH₃COSH et le mélange a été agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans EtOAc et lavé avec une solution de NaHCO₃ (à 10 %), H₂O et de la saumure et a été déshydraté sur Na₂SO₄.

Après évaporation, un mélange n-hexane/EtOAc a été ajouté et le précipité a été éliminé. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange n-Hex/EtOAc dans le rapport 4 : 1. Produit huileux : 8,4 g (80 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 8/2) 0,20.

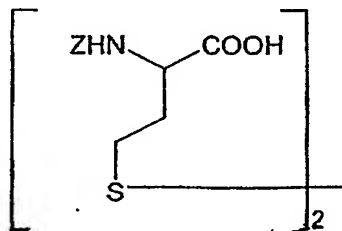
Etape 6 : Synthèse du bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium).



350 mg du composé précédent ont été chauffés au reflux avec 15 ml de HCl 6 N pendant 3 heures. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été dissous dans un mélange EtOH/H₂O dans le rapport 1/4 et a été traité avec une solution d'iode jusqu'à observation d'une couleur jaune persistante. La solution a été évaporée et le composé final a été précipité avec Et₂O. Substance solide blanche hautement hygroscopique : 200 mg (80 %).

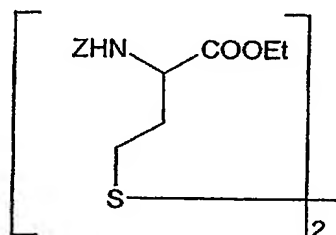
Exemple 2 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-butane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle)

Etape 1 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystine



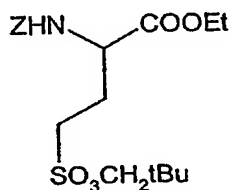
De la L-homocystine (5 g) a été dissoute dans un mélange (80 ml) de dioxanne/H₂O. A 0°C et sous agitation, une quantité de 1,52 g (2,1 équivalents) de NaOH et une solution de 7,8 g (2,4 équivalents) de chloroformiate de benzyle dans 40 ml de dioxanne ont été ajoutées. Le pH a été maintenu à 9 par addition d'une solution de NaOH 1 M. Après agitation pendant 2,30 heures à température ambiante, 100 ml de H₂O ont été ajoutés et le précipité blanc a été soumis à une extraction avec Et₂O (2 x 50 ml). La phase aqueuse a été acidifiée à pH 1 et le précipité a été soumis à une extraction avec EtOAc (4 x 80 ml). La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 10,2 g (100 %).

Etape 2 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystinate d'éthyle

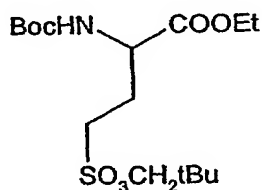


De la Z-L-homocystine (10 g), a été dissoute dans 150 ml de EtOH absolu. Une solution de 1 ml de SOCl₂ dans CH₂Cl₂ (17 ml) a été ajoutée à 0°C et le mélange a été chauffé au reflux pendant 4 heures. Le mélange a été évaporé sous vide et le résidu a été dissous dans CH₂Cl₂. La phase organique a été lavée, déshydratée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Pâte jaune : 9 g (80 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/1) 0,59.

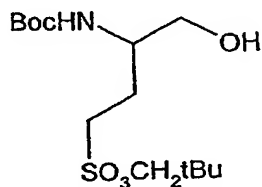
Etape 3 : 2-benzyloxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle



Le composé précédent (9 g) a été dissous dans un mélange de CCl_4/EtOH et du Cl_2 gazeux a été passé par barbotage à travers le mélange pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide, on a obtenu une pâte de couleur
 5 jaune que l'on a dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 . Puis, 3,48 g d'alcool néopentylique et 5,85 ml de Et_3N ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant une nuit, évaporé sous vide et purifié par chromatographie sur du gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/cHex
 10 dans le rapport 1/4. 11,2 g d'une substance solide blanche ont été obtenus (90 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/4) 0,16.
 Etape 4 : 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle : . . .



20 Le composé précédent (5,2 g) a été dissous dans 30 ml de EtOAc et une solution de 4,07 g de Boc_2O dans 30 ml de EtOAc et 400 mg d'un catalyseur à 10 % de Pd/C ont été ajoutés. Le mélange a été agité sous une pression de H_2 de 250 kPa à 40°C pendant 48 heures. Le mélange a été
 25 filtré sur de la Celite et la phase organique a été évaporée sous vide (100 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/4) 0,79.
 Etape 5 : 3-tertiobutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)



35 Le composé précédent (2,44 g) a été dissous dans 120 ml d'un mélange THF/EtOH dans le rapport 50/50. La

solution a été refroidie à -10°C sous atmosphère inerte et 1,09 g (4 équivalents) de LiCl et 0,97 g (4 équivalents) de NaBH_4 ont été ajoutés. Après un temps de 15 minutes à -10°C , le mélange a été agité à température ambiante pendant 60 heures. Puis 20 ml de AcOH ont été ajoutés et le mélange a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans 400 ml de EtOAc, lavé avec de l'eau et de la saumure et déshydraté sur Na_2SO_4 . Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH/cHex dans le rapport 1/1/4 (Rf 0,20) : 2,1 g (99 %).

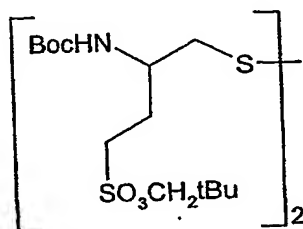
Etape 6 : 3-tertiobutyloxycarbonylamino-4-acétylsulfanyl-butane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)



20 Le composé précédent (0,965 g) dans 10 ml de CHCl_3 a été refroidi à -10°C et 1,07 ml de Et_3N et 0,44 ml de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ dans 4 ml de CHCl_3 ont été ajoutés successivement. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1,5 heure. Puis 40 ml de CHCl_3 ont été ajoutés et la phase organique a été lavée à 0°C avec une solution à 10 % de NaHCO_3 , H_2O , HCl 1 N, H_2O et de la saumure et a été déshydratée sur Na_2SO_4 . Après filtration et évaporation, le produit brut (Rf (EtOAc/AcOH/cHex : 1/1/4) = 0,41) a été dissous dans 15 ml de DMF et, à -10°C , une quantité de 0,65 g de CH_3COSK a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant deux jours à température ambiante. Le solvant a été évaporé sous vide et un résidu orange a été obtenu.

35 Chromatographie sur du gel de silice : éluant EtOAc/cHex dans le rapport 1/4 (Rf = 0,15) ; substance solide blanche : 0,64 g (57 %).

Etape 7 : 4,4'-dithiobis-(3-tertiobutyloxycarbonylamino-butane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle



Le composé précédent (0,25 g) a été dissous dans un mélange EtOH/THF dans le rapport 2/1. Puis 60 mg de NaOH dissous dans 1 ml de H₂O ont été ajoutés. Le mélange a été agité tout en y faisant barboter du O₂ pendant 12 heures. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans un mélange de 40 ml de H₂O/40 ml de EtOAc et a été acidifié à pH 1. La phase organique a été isolée, lavée, déshydratée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 0,178 g (80 %). Rf (EtOAc/MeOH/cHex : 1/1/4) 0,28.

Etape 8 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle

Le disulfure précédent (0,17 g) a été dissous dans 6 ml de CH₂Cl₂ et 6 ml de CF₃CO₂H ont été ajoutés. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures et évaporé sous vide. Le résidu a été lavé avec Et₂O. Substance solide blanche : 0,17 g (100 %). Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 7/3) 0,47.

EXEMPLE D'ACTIVITE BIOLOGIQUE

Effet sur la pression sanguine chez le rat

Des rats rendus hypertensifs avec un sel d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) ont été obtenus d'après Pham, I. et al. (1993) J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 1339-1347, avec les modifications suivantes : sous anesthésie au pentobarbital, une néphrectomie unilatérale a été réalisée chez des rats Wistar Kyoto mâles (300 g) et une pastille de 50 g de DOCA a été implantée par voie sous-

cutanée. Après l'intervention chirurgicale, les rats ont été nourris avec un aliment classique pour rats et l'eau de boisson a été additionnée de 0,9 % de NaCl et 0,2 % de KCl. Une hypertension est apparue 3 semaines après
5 l'intervention chirurgicale.

Pour l'enregistrement de la pression sanguine artérielle, les rats ayant reçu le sel de DOCA ont été anesthésiés avec du pentobarbital sodique (50 mg/kg par voie i.p., Sentravet Laboratory, Plancoët, France), un
10 cathéter d'artère fémorale (PE₅₀) rempli de sérum physiologique héparinisé (250 U/ml) a été inséré, puis a été passée sous la peau et sorti au niveau de la nuque. Un ressort métallique flexible a été fixé au crâne et au cou du rat et connecté à des rotules à deux canaux montés
15 directement au-dessus de la cage. Cette configuration a permis le mouvement libre du rat à l'intérieur de la cage. Puis chaque rat a reçu une injection intramusculaire de 0,1 ml de pénicilline-streptomycine (50 000 UI/ml, Boehringer Mannheim, GmbH - Allemagne) et a été abandonné
20 pour son rétablissement pendant au moins 24 heures avant l'expérience. La pression sanguine artérielle moyenne a été enregistrée de manière continue pendant toute cette expérience en utilisant un transducteur de pression COBE CDX III (Phymep, Paris, France) connecté au système MacLab
25 (Phymep, Paris, France) constitué d'une unité technologique MacLab et d'un logiciel Chart fonctionnant sur un ordinateur MacIntosh.

Le composé de l'Exemple 1 a été administré aux rats par gavage oral dans de l'eau à 15 mg/kg. De la
30 manière indiquée sur la figure 1, la pression sanguine artérielle moyenne a été réduite de 3680 Pa, 4,5 heures après l'administration.

La demande dont cette description et les revendications font partie peut être utilisée comme base de
35 priorité en ce qui concerne n'importe quelle application ultérieure. Les revendications d'une telle application

ultérieure peuvent être destinées à n'importe quelle caractéristique nouvelle ou association de caractéristiques nouvelles décrites dans le présent mémoire. Ces revendications peuvent être sous forme de revendications de
 5 produit, de composition, de procédé ou d'utilisation et peuvent comprendre, à titre d'exemple et non à titre limitatif, une ou plusieurs des revendications suivantes.

REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il est choisi entre les suivants :

5 bischlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate) de sodium ;
bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle).

10 2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en thérapeutique.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant la revendication 1.

15 4. Utilisation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à la production d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou directement liées.

20 5. Méthode de traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou directement liées chez un patient, caractérisée en ce qu'elle comprend l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé suivant la revendication 1.

REVENDICATIONS

1. Un composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- 5 bischlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate) de sodium ;
bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-((2,2-diméthylpropyle)3-aminobutane-1-sulfonate).

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en
10 thérapeutique.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant la revendication 1.

4. Utilisation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à
15 la production d'un médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou directement liées.

1 / 1

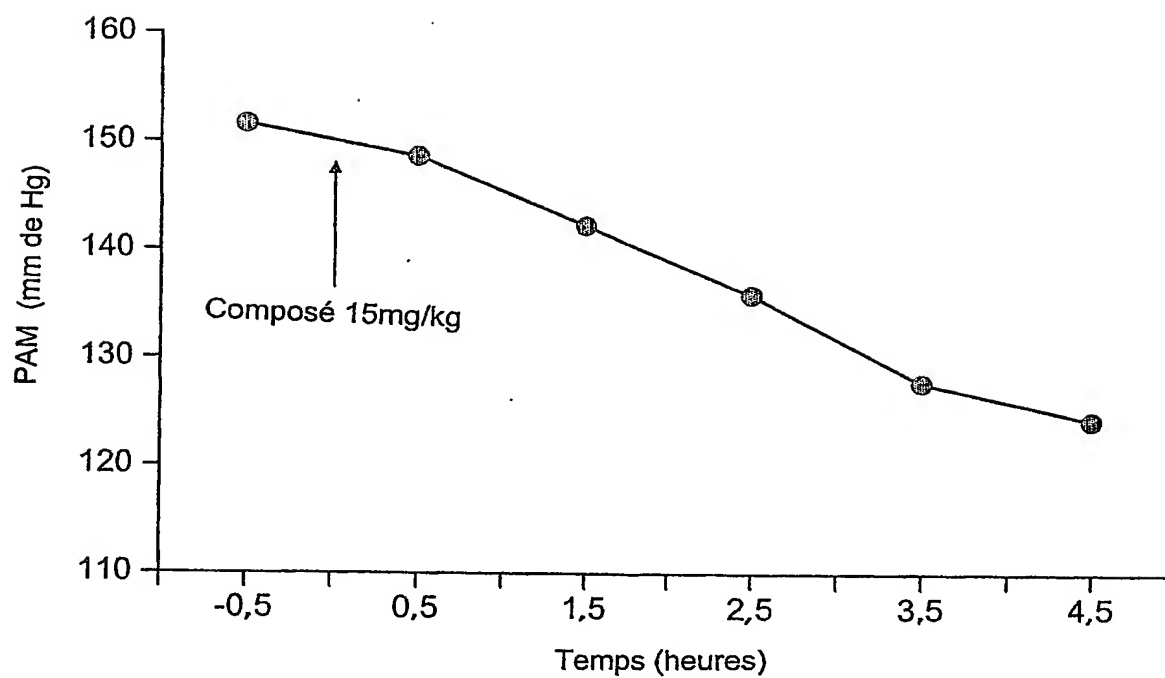


FIG. 1

PCT Application
FR0302242

